

Evolução branda de recidiva de infecção por varicela zoster após tratamento com fingolimode em paciente com esclerose múltipla: relato de caso

Benign evolution of shingles with fingolimod in a patient with multiple sclerosis: case report

Antônio Arlindo Morais¹, José Wagner Leonel Tavares Júnior¹, Antônio Pinto de Melo Neto², Francisco Pitombeira Lima², Carlos Augusto Ciarlini Teixeira³, Francisco de Assis Aquino Gondim³

1. Residente em Neurologia do Hospital Universitário Walter Cantídio, CE, Brasil. 2. Acadêmico de Medicina da Universidade Federal do Ceará, CE, Brasil. 3. Docente do Departamento de Medicina Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, CE, Brasil. Chefe do Serviço de Neurologia

Resumo

Objetivo: Relatar o caso de um paciente com recidiva de herpes-zoster (HZ) e evolução benigna mesmo diante de imunomodulação para esclerose múltipla (EM). **Descrição de caso:** Mulher de 48 anos com história de EM durante seis anos, previamente tratada com interferon-1b, iniciou tratamento com fingolimode, desenvolvendo HZ após 10 meses de tratamento. Mesmo sem tratamento com *acyclovir*, a paciente desenvolveu um curso brando, sem posterior desenvolvimento de neuralgia pós-herpética. **Conclusões:** As novas terapias para EM podem estar associadas a novos tipos de eventos adversos. Apesar da potencial gravidade, nem todos os pacientes com HZ em uso das novas terapias para EM têm curso desfavorável, sendo necessários estudos para identificar fatores de risco para as formas graves.

Palavras-chave: Esclerose Múltipla. Fingolimode. Herpes-Zoster. Interferon

Abstract

Objective: To report the case of a patient with a benign course of shingles despite immunomodulation for multiple sclerosis (MS). **Case description:** A 48 year-old woman with history of MS for six years previously treated with interferon-1b, began treatment with fingolimod, developing shingles after 10 months of treatment. Even without acyclovir treatment, the patient developed a mild course, without further development of post-herpetic neuralgia. **Conclusions:** The new therapies for MS, although producing excellent clinical results, can in some cases produce new types of adverse events. Despite the potential severity, not all forms of shingles in those patients have unfavorable course. Studies to identify risk factors for more severe forms are necessary.

Keywords: Fingolimod. Interferon. Multiple sclerosis. Shingles.

INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla (EM) é uma doença desmielinizante do sistema nervoso central que se caracteriza por inflamação, desmielinização, gliose e perda neuronal, ocupando o segundo lugar, depois do traumatismo craniano, como causa de incapacidade neurológica. Com início em geral entre 20 e 40 anos, é duas a três vezes mais comum em mulheres¹. A evolução da EM é extremamente variável e imprevisível. Identificam-se pelo menos dois cursos bem distintos da EM: o primeiro se denomina curso recidivante/remitente, mais comum no adulto jovem, no qual os sintomas e sinais neurológicos são transitórios, sendo imprevisível o momento e a característica do próximo surto; e o segundo, mais frequente após os 40 anos, apresenta curso progressivo, em que as alterações neurológicas instaladas se intensificam, sem remissão, geralmente com comprometimento motor (sistema piramidal e/ou cerebelar).

O advento de novas terapias para o tratamento da EM, capazes de modular o sistema imunológico de modo mais proeminente (tais como o natalizumabe e o fingolimode), aumentou o risco de infecções pelo vírus varicela zoster (VZV). Entretanto, até o presente não sabemos o real risco de desenvolver HZ em pacientes tratados com as novas medicações para o tratamento

da EM.

O presente manuscrito descreve o curso clínico favorável de uma infecção de Herpes-zoster recidivante em uma paciente com esclerose múltipla tratada com uma droga moduladora do sistema imunológico conhecida por fingolimode.

RELATO DE CASO

Paciente feminina, 48 anos, natural de Fortaleza, Ceará, foi diagnosticada com EM recidivante/remitente em 2009 preenchendo critérios de McDonald², após quadro de parestesia em membros inferiores e dor “em faixa” na região umbilical. Evoluiu posteriormente com ataxia, nistagmo horizontal e vertical, perda de sensibilidade em membros inferiores e hiperreflexia, apresentando, nesse interim, ressonância nuclear magnética (RNM) de encéfalo com sinais sugestivos de desmielinização em formas e topografias compatíveis com EM. Foi iniciado o tratamento com Betainterferona 1b, mantido por cinco anos, quando passou a apresentar queixas novas de parestesias em mento e em hemitórax à esquerda, apresentando ao exame paresia incompleta da hemiface esquerda, disfonia

Correspondência: Francisco de Assis Aquino Gondim. Departamento de Medicina Clínica, Universidade Federal do Ceará; Rua Professor Costa Mendes, 1608; 60430-140 Fortaleza CE, Brasil; E-mail: gondimfranc@yahoo.com

Conflito de interesse: Francisco de Assis Aquino Gondim recebeu travel grants da Novartis, Biogen, Genzyme, Ipsen para participar de simpósios/congressos de educação médica.

Recebido em: 22 Outubro 2015; Revisado em: 30 Novembro 2015; Aceito em: 05 Janeiro 2016.

leve, nistagmo horizontal, ataxia de marcha, dismetria e disdiadococinesia, hipoestesia tátil em tronco à esquerda sem nível sensitivo, discreta paresia em membros simetricamente, reflexos tendinosos profundos hiperativos e simétricos em membros superiores, normal em patelar esquerdo e hipoativo em patelar direito; ausência de sinais de Hoffmann e de Tromner; reflexo cutâneo plantar flexor bilateralmente; realizou nova RNM de encéfalo, o qual evidenciou sinais radiológicos de lesões recentes caracterizando novo surto e consequente falha terapêutica da Betainterferona 1b.

Após esse novo surto de EM, começou a ser tratada com fingolimode 0,5 mg/dia em Maio de 2014, mediante evidência de perfil sorológico permissível (Imunoglobulina M [IgM] não reagente e Imunoglobulina G [IgG] reagente para VZV). A referida paciente permaneceu em uso desta medicação até março de 2015, quando surgiu *rash* cutâneo na distribuição de S1 à esquerda, evoluindo com erupções vesiculares nos cinco dias seguintes. Após 14 dias do início do quadro, a paciente foi diagnosticada com recidiva de infecção por herpes-zoster (cobreiro) (Figuras 1). O uso do fingolimode foi prontamente suspenso, tendo sido prescrito tratamento com aciclovir. Entretanto, a paciente parou de utilizar fingolimode, mas não fez uso de aciclovir, tendo desenvolvido sobreposição de piodermite, que foi tratada satisfatoriamente com cefalexina.

Figura 1. Infecção ativa por herpes-zoster (cobreiro) na distribuição distal de S1 à esquerda



Em sua última avaliação, realizada aproximadamente dois meses após tratamento da piodermite, a paciente não apresentou nenhum sinal de neuralgia pós-herpética. Superado o evento de

HZ e dada à gravidade de seu quadro neurológico, foi realizada reavaliação da paciente e iniciada nova terapia para EM com natalizumabe em Julho de 2015 (300 mg/mês). Não houve nenhuma recidiva de HZ ou qualquer outra reação adversa até a presente publicação deste artigo.

DISCUSSÃO

Após a infecção primária, o VZV permanece em latência nos gânglios da raiz dorsal. Diante de situações que levem ao declínio das respostas imunes celulares específicas para VZV, ocorre a reativação do vírus, que pode resultar em HZ (popularmente conhecida como cobreiro). A relação direta entre uma imunossupressão causada pelas novas terapias para EM e o risco aumentado de infecção pelo VZV tem mostrado relevância, sobretudo em pacientes tratados com o fingolimode, um agente modulador dos receptores da esfingosina 1-fosfato³.

O aumento da incidência de HZ em pacientes com EM recidivante/remitente tratados com fingolimode, conforme relatado na fase três do estudo FREEDOMS II⁴, motivou investigações posteriores. Seguiram-se outras publicações que traziam à tona a possibilidade de pacientes tratados com fingolimode desenvolverem formas graves de acometimento neurológico, tais como encefalite herpética e vasculite por VZV⁵. Outros tratamentos para EM, tais como natalizumabe⁶, também podem estar associados com mielite aguda por VZV. Tais dados foram primordiais para a recomendação de vacinação contra VZV nos pacientes soronegativos com indicação de iniciar tratamento com fingolimode. Entretanto, ainda não sabemos se essa medida diminui de fato o risco de reativação viral. Por outro lado, mesmo sem imunização prévia, a literatura mostra que é possível num caso de HZ primário em paciente com EM tratado com fingolimode haver boa resposta com a retirada desta, acompanhada de tratamento antiviral, como relatado por Uccelli et al⁷.

Diante desse novo cenário para o tratamento de EM com novas drogas imunomoduladoras, que aumentam o risco de infecções, algumas estratégias têm sido adotadas na tentativa de proteger tais pacientes. Profilaxia antiviral contra herpes vírus em pacientes tratados com alemtuzumabe tem sido preconizada nos primeiros 30 dias de tratamento com tal fármaco⁸. Tal protocolo inclui a administração de aciclovir 200mg, duas vezes ao dia desde o primeiro dia de infusão do alemtuzumabe até pelo menos um mês após o término desta medicação.

Nossa paciente, a despeito de não haver realizado terapia contra VZV, mostra que HZ após tratamento de EM pode ser brando e associado com desfecho favorável. Além de mostrar um caso com resposta favorável, esse relato traz a importância de orientar os pacientes submetidos às novas terapias imunomoduladoras para EM quanto ao reconhecimento de sinais cutâneos que possam lembrar HZ, a fim de obter um diagnóstico precoce e instituir-se o tratamento específico antiviral para evitar complicações neurológicas potencialmente graves, tais como neuralgia pós-herpética.

REFERÊNCIAS

1. Voskuhl RR, Gold SM. Sex-related factors in multiple sclerosis: genetic, hormonal and environmental contributions. *Nat Rev Neurol.* 2012 Mar 27; 8(5):255-263. doi: 10.1038/nrneurol.2012.43. PubMed Central PMCID: PMC4435786.
2. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011 Feb; 69(2):292-302. doi: 10.1002/ana.22366. PubMed PMID: 21387374.
3. Cohen JA, Chun J. Mechanisms of fingolimod's efficacy and adverse effects in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2011 Maio; 69(5):759-777. doi: 10.1002/ana.22426.
4. Calabresi PA, Radue EW, Goodin D, Jeffery D, Rammohan KW, Reder AT, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2014 Jun; 13(6):545-556. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70049-3. PubMed PMID: 24685276.
5. Ratchford JN, Costello K, Reich DS, Calabresi PA. Varicella-zoster virus encephalitis and vasculopathy in a patient treated with fingolimod. *Neurology* 2012 Nov 6; 79(19):2002-4. PubMed Central PMCID: PMC3484989. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182735d00.
6. Yeung J, Cauquil C, Saliou G, Nasser G, Rostomashvili S, Adams D, et al. Varicella-zoster virus acute myelitis in a patient with multiple sclerosis treated with natalizumab. *Neurology* 2013 Maio 7; 80(19):1812-1813. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182918d27. PubMed Central PMCID: PMC3719426.
7. Uccelli A, Ginocchio F, Mancardi GL, Bassetti M. Primary varicella zoster infection associated with fingolimod treatment. *Neurology* 2011 Mar 15; 76(11):1023-1024. doi: 10.1212/WNL.0b013e31821043b5. PubMed Central PMCID: 21403115.
8. Havrdova E, Horakova D, Kovarova I. Alemtuzumab in the treatment of multiple sclerosis: key clinical trial results and considerations for use. *Ther Adv Neurol Disord.* 2015 Jan; 8(1): 31-45. doi: 10.1177/1756285614563522. PubMed PMID: 25584072.

Como citar este artigo/How to cite this article:

Morais AA, Tavares JWL Jr, Melo AP Neto, Lima FP, Teixeira CAC, Gondim FAA. Evolução branda de recidiva de infecção por varicela zoster após tratamento com fingolimode em paciente com esclerose múltipla: relato de caso. *J Health Biol Sci.* 2016 Jan-Mar; 4(1):38-40.